



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 35 823 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/10
A 61 K 31/545

⑦① Aktenzeichen: 198 35 823.7
⑦② Anmeldetag: 10. 8. 98
⑦③ Offenlegungstag: 7. 10. 99

DE 198 35 823 A 1

Mit Einverständnis des Anmelders offengelegte Anmeldung gemäß § 31 Abs. 2 Ziffer 1 PatG

⑦① Anmelder:
Lindopharm GmbH, 40721 Hilden, DE

⑦④ Vertreter:
Neidlein, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
40589 Düsseldorf

⑦② Erfinder:
Jech, Judith, 42719 Solingen, DE; Zimmermann,
Guido, Dr., 40223 Düsseldorf, DE

⑤⑤ Entgegenhaltungen:
DE 39 00 811 A1
DE 25 09 572 A1
GB 15 11 852
WO 91 16 043 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ Pharmazeutische Zusammensetzung, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung sowie aus ihr hergestellte wässrige Suspension
- ⑤⑦ Es wird eine pharmazeutische Zusammensetzung offenbart, umfassend
- a) eine Wirkstoffkomponente in Form von Partikeln, die im wesentlichen aus einem mit einem hydrophilen Polymerüberzug beschichteten Antibiotikum bestehen,
 - b) einen oder mehrere Lösungsvermittler,
 - c) einen oder mehrere Gelbildner,
 - d) einen oder mehrere den pH-Wert regulierende Substanzen sowie
 - e) gegebenenfalls weitere übliche pharmazeutische verträgliche Hilfsstoffe, Süßstoffe und/oder Aromastoffe, wobei das Antibiotikum, bevorzugt Cefuroximetil, in kristalliner Form ist. Weiter werden ein Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung, ihre Verwendung zur Herstellung einer wäßrigen Suspension und die daraus hergestellte Suspension offenbart.

DE 198 35 823 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie eine aus ihr hergestellte wäßrige Suspension.

Viele der auf dem Markt erhältlichen Antibiotika sind in wäßriger Suspension nur begrenzt haltbar. Sie werden daher in der Regel als Trockensaft z. B. in Form eines Granulats angeboten, das dann vom Anwender unmittelbar vor Gebrauch mit Wasser aufgeschlämmt wird. Im allgemeinen erfolgt eine Antibiotikatherapie mit solchen Präparaten während eines Zeitraums von 10 Tagen, so daß die wäßrige Suspension mindestens für 10 Tage ausreichend stabil sein muß. Einige dieser Suspensionen müssen zur Verringerung der Reaktionsfähigkeit des Wirkstoffs in Wasser oder wegen seiner Temperaturempfindlichkeit im Kühlschrank aufbewahrt werden. Nicht nur die o. g. Empfindlichkeit dieser Suspensionen stellt einen Nachteil dar. Sie weisen zudem häufig einen äußerst bitteren, unangenehmen Geschmack auf, der vom Wirkstoff oder dessen Zersetzungsprodukten herrührt. Viele Patienten, insbesondere Kinder und ältere Menschen, sind häufig nicht in der Lage Tabletten zu schlucken. Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf an flüssigen Zubereitungen.

Vor allem in der Pädiatrie sind süße Säfte (Sirupe) bzw. süße Suspensionen geeignete Darreichungsformen für Wirkstoffe. Besonders häufig werden Antibiotika in Form solcher süßen Suspensionen verabreicht. Der Vorteil süßer Präparate liegt in der Maskierung des bitteren Geschmacks der Wirkstoffe. Ohne den süßen Geschmack würden viele Kinder flüssige Arzneiformen nicht akzeptieren.

Die Geschmacksmaskierung des bitteren Wirkstoffs durch den Süßstoff allein stellt jedoch eine unbefriedigende Lösung dar. Zum einen wird häufig der bittere Geschmack nur unzureichend überdeckt, so daß der Geschmack des Präparats nicht akzeptabel ist. Zum anderen wird dadurch ein möglicherweise vorliegendes Stabilitätsproblem nicht gelöst.

Das Befüllen, Umhüllen oder Beschichten von Wirkstoffpartikeln z. B. in Form von Kristallen, Agglomeraten, Granulaten, Pellets oder Mikrotablets ist in der pharmazeutischen Technologie eine übliche Methode zur Geschmacksmaskierung bzw. zum Schutz eines Wirkstoffs. So ist es durch Wahl eines geeigneten Beschichtungsmittels möglich, die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs im Körper z. B. über Variation der Schichtdicke bzw. Hydrophobierung der Beschichtung zu beeinflussen.

Arzneistoffe, die aufgrund ihrer chemischen Struktur den Magen reizen bzw. enzymatisch oder durch die Magensäure zerstört würden, lassen sich durch magensaftresistente Beschichtungen schützen, die die Freisetzung des Wirkstoffs erst im Dünndarm gewährleisten.

Zur Herstellung von beschichteten Partikeln für wäßrige Suspensionen werden wasserunlösliche bzw. schwerlösliche Stoffe (z. B. Lipide oder partiell vernetzte Polyacrylate) als Filmbildner verwendet. Lipidbeschichtete Cefuroximacetil-Partikel sind z. B. in DE A-38 16 464 offenbart. Diese haben allerdings den Nachteil, daß sie auch im Magensaft zu einer verzögerten Freisetzung und damit zu einer schlechteren Bioverfügbarkeit führen.

Durch Diffusion von Lösungsmittelmolekülen durch die Beschichtung ins Partikelinnere kann der Wirkstoff langsam zersetzt werden. Nach Quellung des Filmbildners kann es bei anisotroper Beschichtung zu Rissen in der Beschichtung und zum Ausdiffundieren des Wirkstoffs kommen. Als Folge tritt eine rasche Verschlechterung des Geschmacks auf.

In den nicht vorveröffentlichten Patentanmeldungen DE A-197 06 978.9 und DE-A-197 06 978.9 werden Kombinationspräparate für die orale Verabreichung von Antibiotika bzw. Erythromycinen als wäßrige Suspensionen offenbart, welche das Antibiotikum bzw. Erythromycin in Form von beschichteten Partikeln und eine Sirupgrundlage mit einem pH-Wert von 7-9 als davon räumlich getrennte Komponenten umfassen. Als Beschichtungsmittel werden quellbare und magensaftlösliche Polymere vorgeschlagen, bevorzugt Polyacrylate, die unter der Marke Eudragit® erhältlich sind. Der Anwender stellt die gebrauchsfertige Antibiotikasuspension selbst aus der Sirupgrundlage und dem Wirkstoff her. Die Suspension soll einen akzeptablen Geschmack und eine ausreichende Stabilität aufweisen. Für den Hersteller ist diese Lösung der oben genannten Probleme unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten nachteilig, da er zwei Komponenten getrennt herstellen, verpacken und vertreiben muß. Beim Anwender trifft diese Form des Kombinationspräparats auf mangelnde Akzeptanz, da er eine derartige Zubereitungsform für Antibiotika nicht kennt.

Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf an einer Zubereitungsform für flüssig applizierbare Antibiotika, die als fertige Suspension über die gesamte Therapiedauer einen guten Geschmack und eine ausreichende Stabilität aufweisen, d. h. innerhalb der Spezifikationen der gültigen Arzneibücher und/oder in denen der gesetzlichen Vorschriften liegen, sich für den Anwender nicht von üblichen Zubereitungen unterscheiden und zudem für der Hersteller nicht die kostenintensive Herstellung mehrerer Komponenten beinhaltet.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine solche Zubereitung bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, umfassend

- a) eine Wirkstoffkomponente in Form von Partikeln, die im wesentlichen aus einem mit einem hydrophilen Polymerüberzug beschichteten Antibiotikum bestehen,
- b) einen oder mehrere Lösungsvermittler
- c) einen oder mehrere den pH-Wert regulierende Substanzen
- d) einen oder mehrere Gelbildner sowie
- e) gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, Süßstoffe und/oder Aromastoffe.

Das Antibiotikum wird bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe der (β-Lactam-Antibiotika (Cephalosporine, Penicilline, Monobactame, Carbapeneme), der Aminoglykoside, Tetracycline, Chinolone, Makrolide, Glykopeptide oder ähnlich wirkender Arzneistoffe. Besonders bevorzugt ist als Antibiotikum das zu den Cephalosporinen zählende Cefuroximacetil (Cefuroxim-1-acetoxyethylester) und noch weiter bevorzugt Cefuroximacetil in kristalliner Form. Weitere bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Ansprüchen 4 bis 13 definiert.

Die durch Aufschlämmen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung mit Wasser erhaltene gebrauchsfertige Suspension weist über den gesamten Anwendungszeitraum (mindestens 10 Tage) einen guten Geschmack und eine wie vorstehend definierte ausreichende Stabilität auf.

Durch die spezielle Kombination der Komponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird gewährleistet, daß die gebrauchsfertige Suspension einen pH-Wert im Bereich von 7 bis 9 aufweist. Dies ist in Kombination mit der Auswahl der Beschichtung für das Antibiotikum die Ursache für die gute Stabilität und den guten Geschmack der Suspension. Die hydrophile Beschichtung des Antibiotikum-Granulats ist im o. g. pH-Bereich lediglich quellbar und nicht löslich, so daß innerhalb des Therapiezeitraumes von 10 Tagen keine geschmacksbeeinflussenden Mengen Wirkstoff in die wäßrige Phase gelangen können. Im sauren Milieu des Magens dagegen löst sich die Beschichtung sehr schnell und sorgt daher für eine rasche Freisetzung des Wirkstoffs.

Zudem zeigt die erfindungsgemäße Zusammensetzung überraschenderweise eine sehr hohe Wirkstofffreigabe, für Cefuroximacetil (kristalline Form) z. B. 40-80% nach 45 Minuten, während handelsübliche Suspensionen des Wirkstoffs nur Freigabe-Werte von etwa 20-30% im selben Zeitraum ergeben. Dies deutet auf eine überraschend hohe Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung hin.

Als Wirkstoff a) kann erfindungsgemäß prinzipiell jedes oral applizierbare Antibiotikum eingesetzt werden. Auch Salze oder pharmazeutisch verträgliche Derivate der Antibiotika können eingesetzt werden, z. B. Ester wie Succinat, Estolat, Glucoheptonat, Lactobionat, Propionat, Stearat, Alkylester, Arylester; Amide, substituierte Amide; Hydrochloride, Alkalimetallsalze, Cholin salze, Mesylate, Sulfate, Phosphate und Salze mit Aminosäuren, wobei diese Aufzählung nicht abschließend ist. Bevorzugt wird der Wirkstoff aus der Gruppe der Aminoglykoside, Tetracycline, Chinolone, Makrolide, Glykopeptide oder der β -Lactam-Antibiotika und strukturell ähnlicher Verbindungen ausgewählt, z. B. Cephalosporine, Penicilline, Monobactame, Carbapeneme; besonders bevorzugt ist er ein Cephalosporin und am meisten bevorzugt Cefuroximacetil. Von diesem Wirkstoff sind mehrere kristalline Modifikationen und eine amorphe Form bekannt. Eine kristalline Form dieses Wirkstoffes ist offenbart in DE-A-34 27 828, eine amorphe Form in EP A-0 107 276. Die beiden Formen weisen unterschiedliche Löslichkeiten und unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften auf. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist die kristalline Form, die entsprechend der Offenbarung von DE-A-34 27 828 hergestellt werden kann.

Das Antibiotikum wird auf übliche Art und Weise in Pulverform gebracht, z. B. durch Mahlen in Stößmühlen, Scheibmühlen, Schlagstift- oder Schlagmahlmühlen, Prallmühlen, Kugelmühlen, Mörsermühlen, Vibratorkolloidmühlen oder Luftstrahlmühlen und ggf. gesiebt. Die Partikelgröße des Wirkstoffs in Pulverform liegt bevorzugt im Bereich $< 100 \mu\text{m}$.

Für bestimmte Wirkstoffe, die sich wie Cefuroximacetil z. B. leicht elektrostatisch aufladen und sich dadurch sehr kohäsiv verhalten oder sich aus anderen Gründen nicht ohne Vorbehandlung im Wirbelbett beschichten lassen, ist es notwendig, vor Durchführung einer Wirbelbeschichtung zunächst durch Aufbau- bzw. Abbaugranulation oder Kompaktierung auf bekannte Weise größere Partikel herzustellen. Deren Partikelgröße liegt im Bereich von $< 800 \mu\text{m}$, bevorzugt $< 400 \mu\text{m}$. Die Feuchtgranulation kann mit Hilfe der üblichen Lösungsmittel durchgeführt werden, z. B. Ethanol, Isopropanol, Methanol, Aceton, Ethylacetat, Methylchlorid, Wasser bzw. deren Gemischen, bevorzugt jedoch Aceton und Isopropanol bzw. deren Gemische, als auch mit einer Lösung des für die Beschichtung verwendeten Polymeren. Die Kompaktierung kann zur Erleichterung der technischen Durchführung unter Zusatz von Hilfsstoffen wie z. B. Siliciumdioxid in einer handelsüblichen Form durchgeführt werden.

Als Beschichtungsmittel werden hydrophile Polymere verwendet, die in Wasser oder wässrigen Lösungsmitteln bei einem pH von 7 bis 9 lediglich quellbar, aber nicht löslich sind, im sauren Milieu des Magens dagegen eine gute Löslichkeit zeigen. Bevorzugt werden Poly(meth)acrylate oder Copolymerisate aus Acrylat und Methacrylat eingesetzt. Das mittlere Molekulargewicht beträgt bevorzugt 100.000 bis 800.000. Die Säuregruppe der Acrylsäure- und/oder Methacrylsäureeinheiten können teilweise oder vollständig mit C_1 - C_4 -Alkylgruppen verestert sein, d. h. Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, sec-Butyl- oder tert-Butylgruppen, insbesondere durch Methyl- oder Ethylgruppen. Diese Estergruppen können gegebenenfalls hydrophile Substituenten aufweisen wie z. B. alkylsubstituierte Amino- oder Ammoniumgruppen. Bevorzugte Beschichtungspolymere sind unter der Marke Eudragit® der Fa. Röhm (Darmstadt) erhältlich. Besonders bevorzugt sind Eudragit®-Typen für schnell zerfallende Filmüberzüge, z. B. wasserquellbare, permeable Typen auf Acrylsäureester-Methacrylsäureester-Copolymerisatbasis, insbesondere Ethylacrylsäureester-Methylmethacrylsäureester-Copolymerisat, z. B. magensaftlösliche Typen wie Eudragit® E. Das Auflösungsverhalten und die Quellbarkeit können durch Zusätze weiterer Polymere wie z. B. Ethylcellulose, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern (Eudragit® S/L) und Aminomethacrylat-Copolymere (Eudragit® RS/RL) in geeigneter Weise eingestellt werden.

Das Beschichten der Wirkstoffpartikel erfolgt in bekannter Weise unter Anwendung üblicher Beschichtungsverfahren (vgl. R. C. Rowe, Int. J. Pharm. Techn. & Prod. Mfr., 3 (1) 1982, 27-32), indem man das Beschichtungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel oder -gemisch dispergiert bzw. löst, z. B. in Ethanol, Isopropanol, Aceton, Methanol, Ethylacetat, Methylchlorid, Wasser bzw. deren Gemischen. Gegebenenfalls können Hilfsstoffe zur Erleichterung der technischen Durchführung des Beschichtungs Vorgangs zugegeben werden, wie z. B. Mg-Stearat, Talkum oder Siliciumdioxid (z. B. Syloid® 244 FP oder Aerosil® 200). Die Lösung oder Suspension wird auf den pulverförmigen oder durch Granulieren oder Kompaktieren vorstrukturierten Wirkstoff unter Anwendung bekannter Verfahren wie z. B. der Sprühmüllung im Rührkessel oder in der Wirbelschicht aufgesprüht. Die Verfahren und Geräte sind unter den Bezeichnungen Wirbelbett- oder Fließbettverfahren, Aeromatic, Freund, Glatt, Wurster oder Hüttlin (Kugelcoater) bzw. Accela-Cota-Verfahren oder Tauchschwert- und Tauchrohrverfahren (Kessel) bekannt (H. Kala et al., Pharmazie 34 (11) 1979, 755-765). Das Aufbringen der Sprühsuspension auf den Wirkstoff erfolgt im Falle der Sprühmüllung im Rührkessel in mehreren Intervallen mit dazwischengeschalteten Trocknungsschritten bis zum Erreichen der gewünschten Schichtdicke, im Falle der Wirbelschichtmüllung kontinuierlich.

Die Schichtdicke wird in Abhängigkeit von Art, Stabilität und Empfindlichkeit des Wirkstoffes und der gewünschten Stabilität und Löslichkeit gewählt. Sie beträgt 5-50 Gew.-%, bevorzugt 20-40 Gew.-% bezogen auf den beschichteten Wirkstoff a). In die Beschichtung kann in einem Zwischenschritt oder in einem abschließenden Schritt ein Farbpigment eingearbeitet werden. Die Befilmung wird ggf. unter Einmischen von hydrophoben Stoffen wie Talkum, Mg-Stearat oder Pigmenten etc. so gewählt, daß es durch Verminderung der Wasserlöslichkeit nicht zu einer signifikanten Hydrolyse des

Wirkstoffs kommen kann. Im Fall besonders instabiler Wirkstoffe sind Verfahrensbedingungen zu wählen, die eine Absenkung der Temperaturen und/oder Verkürzung der Verfahrenszeiten erlauben. Dies kann z. B. durch Arbeiten bei vermindertem Druck (B. Luy et al., Pharm. Ind. 51 1989, 89–94) und/oder durch Verwendung von konditionierter Luft erfolgen. Das beschichtete Produkt wird auf übliche Weise getrocknet bzw. das Lösungsmittel entfernt und ggfs. durch nachfolgende Siebung klassifiziert. Der beschichtete Wirkstoff liegt dann als partikelförmiges Produkt (Granulat) vor, wobei die Partikelgröße bevorzugt $\leq 720 \mu\text{m}$ beträgt. Der Wirkstoffanteil im Granulat beträgt 50–95 Gew.-%, bevorzugt 60–80 Gew.-%.

Als Lösungsvermittler b) werden feste Zucker und/oder feste Zuckeralkohole und/oder feste Polyole verwendet, bevorzugt Sorbit, Mannitose, Mannitol, Xylitol, Dulcitol, Maltitol, Lactitol, Fructose, Dextrose, Glucose oder Saccharose, besonders bevorzugt Sorbit, z. B. Karion® Instant. Auch eine Kombination von zwei oder mehr Lösungsvermittlern ist möglich. Der o. g. Lösungsvermittler, z. B. Karion®, hat zusätzlich die Funktion, die gewünschte Konsistenz der fertigen Suspension im Zusammenspiel mit dem Gelbildner c) herzustellen sowie in der gewählten Konzentration bakteriostatisch unterstützend zu wirken.

Die Menge des Lösungsvermittlers bezogen auf die Wirkstoffkomponente a) beträgt das 3- bis 25-fache, bevorzugt das 5- bis 20-fache, besonders bevorzugt das 8- bis 12-fache nach Gewicht.

Als Gelbildner c) kann jeder übliche Gelbildner oder Verdicker eingesetzt werden, z. B. partialveretherte Cellulosen wie Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose oder z. B. Xanthan und Natrium-Carboxymethylcellulose; die oben angeführten oder andere substituierte Cellulosen oder Stärke-Derivate oder deren Salze, insbesondere die Na- oder K-Salze, mit unterschiedlichen Polymerisations- und Substitutionsgraden; Polyvinylpyrrolidone oder Carbopole® oder Pektine; Kieselgele, z. B. Aerosil; Kombinationen der oben beschriebenen Stoffe. Bevorzugt sind Carboxymethylcellulose-Natrium und Carboxymethylstärke-Natrium, deren Molekulargewicht und Substitutionsgrad jeweils geeignet ausgewählt werden.

Der Gelbildner c) bewirkt, daß die Sedimentations- oder Flotationsgeschwindigkeit des Wirkstoffs in der gebrauchsfertigen Suspension nach Aufschütteln soweit erniedrigt wird, daß durch die resultierende homogene Verteilung des Wirkstoffs im Suspensionsvolumen eine gleichförmige Dosierung über die gesamte Suspensionsmenge möglich wird.

Die Menge des Gelbildners c) beträgt das 0,2- bis 5-fache bezogen auf die Menge des Wirkstoffs a). Sie wird je nach der Quellgeschwindigkeit und Quellfähigkeit des Gelbildners geeignet ausgewählt. Für Na-Carboxymethylcellulose beträgt sie bevorzugt das 0,3- bis 0,7-fache des Wirkstoffs a), für Hydroxypropylcellulose das 0,8- bis 1,3-fache und für Na-Carboxymethylstärke bevorzugt das 0,3- bis 0,8-fache.

Als pH-Wert regulierende Substanz d) werden eine oder mehrere pharmazeutisch verwendbare Säuren oder Basen, deren Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze bzw. Hydrochloride oder Hydrobromide verwendet. Sie können einzeln oder in Kombination eingesetzt werden. Beispiele sind übliche Puffersysteme aus folgenden Säuren, Basen oder deren Salzen: Benzoesäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Kohlensäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure bzw. alle Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Ammoniumsalze dieser Säuren sowie Natronlauge, Glycylglycin, Glycin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan-Hydrochlorid, Amine und substituierte Amine bzw. deren Hydrochloride oder -bromide und Triethanolamin-Hydrochlorid. Bevorzugt wird als pH-Wert-regulierende Substanz Natriumhydrogencarbonat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat oder Kaliumdihydrogenphosphat verwendet.

Die Art und Menge der Substanz d) wird so ausgewählt, daß die aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nach Aufschlännen mit Wasser hergestellte gebrauchsfertige Suspension einen pH-Wert im Bereich von 7 bis 9, bevorzugt 7,5 bis 8,5 aufweist. Eine übliche Menge liegt im Bereich von 0,2 bis 5 Gewichtsteilen bezogen auf 1 Gewichtsteil Granulat a), bevorzugt 0,4 bis 0,8 Gewichtsteilen, vorausgesetzt, der genannte pH-Wert der Suspension wird erreicht.

Als weitere Komponenten e) enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung ggf. übliche bekannte Süßstoffe wie z. B. Neohesperidindihydrochalcon, Neohesperidin-Hydrochlorid, Glycin, Dulcin, Steviosid, Glycyrrhizin, Ammoniumglycyrrhizinat, Saccharin-Natrium, Aspartam®, Natriumcyclamat oder Kombinationen davon. Die Menge ist nicht beschränkt und wird so gewählt, daß die gebrauchsfertige wäßrige Suspension einen angenehmen Geschmack aufweist. Die Zusammensetzung kann wahlweise übliche Aromastoffe enthalten wie z. B. Bananen-, Erdbeer-, Orangen- oder Himbeeraroma sowie andere im angewendeten pH-Bereich stabile Aromen. Als pharmazeutische Hilfsstoffe können außerdem Netzmittel, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Farbstoffe und weitere übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird durch Mischen der Komponenten a) bis e) bis zur Homogenität auf übliche Weise hergestellt.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert:

Beispiel 1

1,5 kg kristallines Cefuroximaxetil wurde über ein 1 mm Handsieb gegeben und vollständig in einen Stephangranulator überführt. Die Substanz wurde anschließend durch Zugabe von 840 g Eudragit® E 12,5 granuliert. Das Granulat wurde 15 min. bei 40°C angetrocknet, über ein 1 mm Feinsieb gegeben, nochmals 10 min bei gleicher Temperatur getrocknet und anschließend über ein 0,4 mm Sieb feingesiebt.

Ausbeute: 1,56 kg (97,2%)

0,3 kg des so hergestellten Granulates wurden in einer Aeromatic-Wirbelschichtapparatur vorgelegt, die Zulufttemperatur auf ca. 40°C eingestellt und das Erreichen stabiler Reaktionsbedingungen abgewartet. Mittels Einstoffdüse wurden 528 g Eudragit® E 12,5-Lösung bei einem Sprühdruk von ca. 1,2 bar in das Wirbelbett eingesprüht. Nach vollständigem Einsprühen der Beschichtungslösung nach ca. 95 min wurde ca. 2–3 min bei 40°C nachgetrocknet.

Ausbeute: 0,34 kg (94,4%)

Beispiel 2

1,0 kg kristallines Cefuroximaxetil wurde über ein 1 mm Handsieb gegeben und in einen Dragierkessel überführt. Bei einer Umdrehungszahl des Kessels von 100–500 U/min wurde der Wirkstoff in 2–5 Intervallen mit insgesamt 1,5 l einer Eudragit® E 12,5-Lösung bei Raumtemperatur besprüht. Die Dauer des jeweiligen Sprühvorganges richtete sich nach der Menge der an den Wandungen des Gefäßes haftenden Substanz. Nach jedem Sprühintervall wurde die Masse von den Wandungen des Kessels abgekratzt, 20 Minuten bei 30°C getrocknet und anschließend über ein Siebwerk der Maschenweite 0,5 mm gegeben. Das erhaltene Granulat hatte einen Wirkstoffgehalt von 83 Gew.-%.

Beispiel 3

0,5 kg kristallines Cefuroximaxetil wurde über ein 1 mm Handsieb gegeben und in einen Stephan-Granulator überführt. Der Rohstoff wurde mit 0,15 kg einer Eudragit® E 12,5-Lösung bis zur eintretenden Körnung granuliert. Das Naßgranulat wurde über ein 2 mm Handsieb, dann über ein 1 mm Handsieb und schließlich in einen Dragierkessel gegeben. Das Granulat wurde 15 min bei einer Temperatur von 30°C getrocknet und anschließend bei einer Umdrehungszahl des Kessels von 100–500 U/min in mehreren Intervallen mit 1,125 kg Eudragit® E 12,5-Lösung besprüht. Die Dauer des jeweiligen Sprühvorganges richtete sich nach der Menge der an den Wandungen des Gefäßes haftenden Substanz. Bei starker Zunahme von Verklumpungen an den Wandungen des Gefäßes wurde das Verfahren unterbrochen und die Masse über ein 1 mm Handsieb, dann über ein 0,5 mm Handsieb gegeben und dem Prozeß wieder zugeführt. Im Anschluß an die Kesselbefüllung wurde das Granulat 20 Minuten bei 30°C getrocknet und anschließend über ein Siebwerk der Maschenweite 0,5 mm gegeben. Das erhaltene Granulat hatte einen Wirkstoffgehalt von 85 Gew.-%.

Beispiel 4

1,0 kg kristallines Cefuroximaxetil wurden über ein 1,00 mm Handsieb gegeben und mit 3% hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil®) vermischt. Diese Mischung wurde mit Hilfe einer Excenterpresse kompaktiert und über ein Frewittsieb mit einer Maschenweite von 0,42 mm gegeben.

0,20 kg des auf diese Weise hergestellten Kompaktates wurden in einer Glatt-Wirbelschichtapparatur (Uni-Glatt) vorgelegt, die Zulufttemperatur auf ca. 40°C eingestellt und das Erreichen stabiler Reaktionsbedingungen abgewartet. Mittels Einstoffdüse (Durchmesser 0,8 mm) wurden 648 g Eudragit® E 12,5-Lösung bei einem Sprühdruck von ca. 0,4 bar in das Wirbelbett so eingesprüht, daß die Ablufttemperatur bei etwa 25°C lag. Nach vollständigem Einsprühen der Beschichtungslösung nach ca. 120 min wurde 5 min bei einer Zulufttemperatur von 40°C nachgetrocknet. Ausbeute: 0,26 kg (92,5%)

Beispiel 5

Eine Zusammensetzung wurde durch Einwiegen und Mischen der folgenden Komponenten hergestellt:

W Cefuroximaxetil-Granulat (Gehalt: 85,5 Gew.-%)	3,6 g	
H1 Karion® Instant	32,0 g	40
H2 Natriumhydrogencarbonat	2,1 g	
H3 Bananen-Aroma	1,6 g	
H4 Neohesperidindihydrochalkon	0,1 g	
H5 Hydroxyethylcellulose (Thylose H10, Firma Caelo/Hilden)	4,0 g	45

Die Konzentration des Gelbildners (H₅) beträgt bevorzugt 2,5–5,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 4,0 Gew.-%. Das Substanzgemisch wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und gründlich geschüttelt. Die fertige Suspension weist einen pH-Wert von 7,5 bis 8,5 auf und bleibt während des üblichen Anwendungszeitraumes von 10 Tagen geschmacksneutral und stabil.

Beispiel 6

Eine Zusammensetzung wurde durch Einwiegen und Mischen der folgenden Komponenten hergestellt:

W Cefuroximaxetil-Granulat (Gehalt: 85,5 Gew.-%)	3,6 g	
H1 Karion® Instant	32,0 g	
H2 Natriumhydrogencarbonat	2,1 g	
H3 Bananen-Aroma	1,6 g	
H4 Neohesperidindihydrochalkon	0,1 g	60
H5 Carboxymethylcellulose-Natrium 135 (Tylopur "C30" "Kalle", Firma Caelo/Hilden)	2,5 g	

Die Konzentration des Gelbildners (H₅) beträgt bevorzugt 1,5–4,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 2,5 Gew.-%. Das Substanzgemisch wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und gründlich geschüttelt. Die fertige Suspension weist einen pH-Wert von 7,5 bis 8,5 auf und bleibt während des üblichen Anwendungszeitraumes von 10 Tagen geschmacksneutral und stabil.

DE 198 35 823 A 1

Beispiel 7

Eine Zusammensetzung wurde durch Einwiegen und Mischen der folgenden Komponenten hergestellt:

5	W Cefuroximaxetil-Granulat (Gehalt: 85,5 Gew.-%)	3,6 g
	H1 Karion® Instant	32,0 g
	H2 Natriumhydrogencarbonat	2,1 g
	H3 Bananen-Aroma	1,6 g
	H4 Neohesperidindihydrochalkon	0,1 g
10	H5 Carboxymethylcellulose-Natrium 1800 (Tylopur "C600" "Kalle", Firma Caelo/Hilden)	1,0 g

- Die Konzentration des Gelbildners (H5) beträgt bevorzugt 0,5–2,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 1,0 Gew. %. Das Substanzgemisch wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und gründlich geschüttelt. Die fertige Suspension weist einen pH-Wert von 7,5 bis 8,5 auf und bleibt während des üblichen Anwendungszeitraumes von 10 Tagen geschmacksneutral und stabil.

Beispiel 8

Eine Zusammensetzung wurde durch Einwiegen und Mischen der folgenden Komponenten hergestellt:

	W Cefuroximaxetil-Granulat (Gehalt: 85,5 Gew.-%)	3,6 g
	H1 Karion® Instant	32,0 g
	H2 Natriumhydrogencarbonat	2,1 g
25	H3 Bananen-Aroma	1,6 g
	H4 Neohesperidindihydrochalkon	0,1 g
	H5 Methylhydroxyethylcellulose 2400 (Tylopur "MH 1000" "Kalle", Firma Caelo/Hilden)	2,0 g

- Die Konzentration des Gelbildners (H5) beträgt bevorzugt 1,0–3,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 2,0 Gew. %. Das Substanzgemisch wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und gründlich geschüttelt. Die fertige Suspension weist einen pH-Wert von 7,5 bis 8,5 auf und bleibt während des üblichen Anwendungszeitraumes von 10 Tagen geschmacksneutral und stabil.

Beispiel 9

Eine Zusammensetzung wurde durch Einwiegen und Mischen der folgenden Komponenten hergestellt:

	W Cefuroximaxetil-Granulat (Gehalt: 85,5 Gew.-%)	3,6 g
40	H1 Karion® Instant	32,0 g
	H2 Natriumhydrogencarbonat	2,1 g
	H3 Bananen-Aroma	1,6 g
	H4 Neohesperidindihydrochalkon	0,1 g
45	H5 Tabulose-SC Typ 580 (Mikrokristalline Cellulose/Natrium-Carboxymethylcellulose) (Blanver Farnociumica/Brasilien)	4,0 g

- Die Konzentration des Gelbildners (H5) beträgt bevorzugt 2,0–6,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 4,0 Gew.-%. Das Substanzgemisch wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und gründlich geschüttelt. Die fertige Suspension weist einen pH-Wert von 7,5 bis 8,5 auf und bleibt während des üblichen Anwendungszeitraumes von 10 Tagen geschmacksneutral und stabil.

Beispiel 10

Eine Zusammensetzung wurde durch Einwiegen und Mischen der folgenden Komponenten hergestellt:

	W Cefuroximaxetil-Granulat (Gehalt: 85,5 Gew.-%)	3,6 g
	H1 Karion® Instant	32,0 g
	H2 Natriumhydrogencarbonat	2,1 g
60	H3 Bananen-Aroma	1,6 g
	H4 Neohesperidindihydrochalkon	0,1 g
	H5 Natriumcarboxymethylstärke (Vivastar P0100, Firma CHP Carbohydrate Pirna)	1,5 g

- Die Konzentration des Gelbildners (H5) beträgt bevorzugt 1,0–3,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 1,5 Gew.-%. Das Substanzgemisch wird mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt und gründlich geschüttelt. Die fertige Suspension weist einen pH-Wert von 7,5 bis 8,5 auf und bleibt während des üblichen Anwendungszeitraumes von 10 Tagen geschmacksneutral und stabil.

Beispiel 11

Ein handelsübliches Cefuroximaxetilpräparat (Zinnat® Trockensaft) wurde mit 52 ml Wasser auf ein Suspensionsvolumen von 100 ml aufgefüllt. Die Zusammensetzung aus Beispiel 5 wurde mit Wasser ebenfalls auf 100 ml aufgefüllt. Beide Suspensionen wurden unmittelbar vor Zugabe zur Dissolution-Lösung kräftig geschüttelt. Mittels Dosierlöffel wurden jeweils 5 ml jeder Suspension in das Dissolution-Medium (0,07 N Salzsäure) gegeben. Die Wirkstoff-Freigabe nach 45 Minuten wurde wie folgt ermittelt: Blattrührer-Apparatur gemäß Ph. Eur. 1997, 2.9.3 (1000 ml Prüf Flüssigkeit, Temperatur der Prüflösung während der Messung 37 (0,5°C)).

Die erhaltenen Werte betrugen 24,3% für das handelsübliche Präparat (Mittelwert aus 6 Messungen) und 63,0% für die erfindungsgemäße Zusammensetzung (Mittelwert aus 6 Messungen).

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend
 - a) eine Wirkstoffkomponente in Form von Partikeln, die im wesentlichen aus einem mit einem hydrophilen Polymerüberzug beschichteten Antibiotikum bestehen
 - b) einen oder mehrere Lösungsvermittler
 - c) einen oder mehrere Gelbildner
 - d) einen oder mehrere den pH-Wert regulierende Substanzen sowie
 - e) gegebenenfalls weitere übliche pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe, Süßstoffe und/oder Aromastoffe.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum ausgewählt wird aus β -Lactam-Antibiotika, insbesondere Cephalosporinen, Penicillinen, Monobactamen, Carbapenemen; Aminoglykosiden; Tetracyclinen; Chinolonen; Makroliden oder Glykopeptiden.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum Cefuroximaxetil ist, bevorzugt in kristalliner Form.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer ein (Meth)acrylsäurapolymerisat oder Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymerisat ist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Lösungsvermittler b) ausgewählt wird aus festen Zuckern, festen Zuckeralkoholen und festen Polyolen, bevorzugt Sorbit, Mannitose, Mannitol, Xylitol, Dulcitol, Maltitol, Lactitol, Fructose, Dextrose, Glucose oder Saccharose oder Kombinationen von einem oder mehreren dieser Stoffe.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Lösungsvermittler b) Sorbit ist.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Gelbildner c) ausgewählt wird aus Cellulosederivaten, bevorzugt partialveretherten Cellulosen, insbesondere Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose oder z. B. Xanthan oder Natrium-Carboxymethylcellulose; den angeführten oder anderen substituierten Cellulosen sowie deren Salzen; Stärke-Derivaten, insbesondere Carboxymethylstärke-Natrium oder anderen Stärke-Derivaten oder deren Salzen; Polyvinylpyrrolidon, Carbopolen® oder Pektinen; Kieselgelen, insbesondere Aerosil®, oder Kombinationen von einem oder mehreren dieser Stoffe.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Gelbildner c) Carboxymethylcellulose-Natrium oder Carboxymethylstärke-Natrium ist.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die den pH-Wert regulierende Substanz d) ausgewählt wird aus pharmazeutisch verträglichen Säuren und Basen oder deren Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalzen bzw. Hydrochloriden oder -bromiden.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die den pH-Wert regulierende Substanz c) ausgewählt wird aus Essigsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Kohlensäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Natronlauge, Glycylglycin, Glycin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan und Triethanolamin, Aminen oder substituierten Aminen, deren Natrium-, Kalium- oder Calciumsalzen bzw. deren Hydrochloriden, bevorzugt aus Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydrogenphosphat und Dinatriumdihydrogenphosphat.
11. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung einer wäßrigen Suspension.
12. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum gegebenenfalls nach Granulieren oder Vorkompaktieren mit dem hydrophilen Polymer in einem üblichen Verfahren beschichtet und das erhaltene Granulat anschließend mit den weiteren Bestandteilen b) bis e) bis zur Homogenität gemischt wird.
13. Aus der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 erhaltene wässrige Suspension, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH im Bereich von 6 bis 9, bevorzugt 7,5 bis 8,5 aufweist.

- Leerseite -